

Krzysztof Adamowicz

Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

Skuteczność terapii anty-BRAF i anty-MEK w leczeniu czerniaka z przerzutami wielonarządowymi — opis przypadku

The effectiveness of combination anty-BRAF and anty-MEK therapy in the treatment of metastatic melanoma — a case report

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Krzysztof Adamowicz
 Wojewódzkie Centrum Onkologii
 Copernicus Podmiot Lecznicy
 Oddział Onkologii
 al. Zwycięstwa 32, 80–219 Gdańsk
 tel: +48 58 732 48 01
 e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Czerniak jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. W Polsce co roku odnotowuje się 2,5 tys. nowych zachorowań. W ostatnich latach w wypadku tego nowotworu osiągnięto zmniejszenie umieralności, co przypisuje się wprowadzeniu badań przesiewowych i większej skuteczności leczenia, w tym leczenia choroby przerzutowej. Współczesne schematy leczenia wykazują coraz większą skuteczność i przyczyniają się do znaczącej poprawy przeżycia. Strategie leczenia przerzutowego czerniaka są jednak różnorodne; często wykorzystują terapię immunologiczną i terapie celowane. Celem zastosowania terapii systemowej u tych chorych pozostaje zmniejszenie masy nowotworu i związanych z nią objawów oraz wydłużenie czasu przeżycia przy zachowaniu dobrej jakości życia. Zaktualizowane wyniki badania rejestracyjnego wskazują, że mediana przeżycia osób leczonych połączeniem dabrafenibu i trametynibu wynosi 25,1 miesiąca, a 51% z nich osiąga przeżycie dwuletnie. Opisany przypadek wydaje się potwierdzać skuteczność takiej terapii, ale staje się także przyczynkiem do dyskusji na temat sekwencji leczenia oraz leczenia lokalnego zmian przerzutowych.

Słowa kluczowe: czerniak, terapia celowana

ABSTRACT

Melanoma is one of the most important health problems in the world. There are 2.5 thousand new cases of this disease in Poland every year. In recent years, a reduction in mortality has been achieved, which is attributed to the introduction of screening tests and greater treatment efficacy, including the treatment of metastatic disease. Modern treatment regimens are increasingly effective and contribute to a significant improvement in survival. However, treatment strategies for metastatic melanoma are diverse; they often use immunological therapy and targeted therapies. The aim of systemic therapy in these patients is to reduce the tumor burden and associated symptoms and to prolong survival while maintaining a good quality of life. The updated results of the registration study indicate that the median survival of people treated with the combination of dabrafenib and trametinib reaches 25.1 months, and 51% of them achieve a two-year survival. This case seems to confirm the effectiveness of such therapy, but is also a contribution to the discussion of the sequence of treatment and local treatment of metastatic disease.

Key words: melanoma, targeted therapy

Wstęp

Czerniak jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie — należy do często występu-

jących nowotworów złośliwych zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Co roku na świecie notuje się około 130 tys. nowych zachorowań [1]. W Polsce rocznie stwierdza się jego obecność u około 13,5 tys. kobiet oraz 1,2 tys. męż-

czyn [2]. Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20. roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50. a 64. rokiem życia. Zachorowalność na czerniaka skóry wykazuje tendencję rosnącą u obu płci, a współczynnik zachorowalności w ciągu trzech dekad wzrósł prawie trzykrotnie — czerniak jest więc nowotworem o najwyższej dynamice wzrostu tego współczynnika [2].

Przeżycie pięcioletnie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Jego wskaźnik osiąga wartość powyżej 90% u chorych w I stopniu zaawansowania; u chorych z przerzutami odległymi wynosi zaś poniżej 10%, przy czym rokowanie jest szczególnie złe w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego przerzutów. Przerzuty częściej rozwijają się metachronicznie, po zakończeniu radykalnego leczenia miejscowego czerniaka. Rokowanie u chorych na czerniaka w stadium uogólnienia pozostaje złe niezależnie od doskonalenia technik chirurgicznych oraz stałego postępu w dziedzinie radioterapii i terapii systemowych (terapii celowanych i immunologicznych). W ostatniej dekadzie średnia przeżycia chorych z rozpoznaniem uogólnionego czerniaka wzrosła jednak z pięciu do ponad 25 miesięcy w niektórych badaniach klinicznych.

Ważnym elementem pozostaje prawidłowa kwalifikacja do leczenia systemowego. Celem zastosowania terapii systemowej u tych chorych pozostaje zmniejszenie masy nowotworu i związanych z nią objawów oraz wydłużenie czasu przeżycia przy zachowaniu dobrej jakości życia.

W pracy tej opisano przypadek, w którym przebieg kliniczny potwierdza wyniki uzyskiwane w badaniach rejestracyjnych terapii anty-BRAF i anty-MEK. Zwracamy uwagę na to, że u pacjentów z IV stopniem zaawansowania klinicznego czerniaka należy ocenić, czy można zastosować chirurgiczne lub inne lokalne leczenie zmian przerzutowych. Jeśli nie jest to możliwe, trzeba pamiętać, że wraz z wprowadzeniem nowych terapii część chorych może w przyszłości zostać poddana takiej terapii. Ponadto w trakcie jej trwania mogą się pojawić pewne problemy, takie jak toksyczność leczenia, pogorszenie parametrów wydolności poszczególnych narządów, pojawienie się nowych czynników rokowniczych czy obciążeń biologicznych. Wreszcie jednym z otwartych pytań pozostaje wybór optymalnego czasu trwania terapii pierwszego i kolejnego rzutu.

Opis przypadku

Chora w wieku 54 lat zgłosiła się do poradni onkologicznej po raz pierwszy w lutym 2002 roku. Po przeprowadzonym wywiadzie i badaniu fizykalnym ustalono, że występuje u niej nabyty zespół znamion barwnikowych. Wytypowano sześć zmian do resekcji oraz wydano zalecenia w celu zmniejszenia ryzyka

rozwoju czerniaka. Zalecono stosowanie odpowiedniej ochrony przeciwsłonecznej, czyli kremów z filtrami UVA/UVB, unikanie ekspozycji na promieniowanie słoneczne między godzinami 10.00 a 16.00, noszenie ochronnych ubrań (wykonanych z materiałów pochłaniających UV). Chorą poinformowano o konieczności wykonywania okresowych ocen dermatoskopowych. W wyciętych znamionach nie stwierdzono niepokojących zmian onkologicznych.

W trakcie wizyty kontrolnej w 2013 roku po ocenie dermatoskopowej wytypowano kolejną zmianę do resekcji — zlokalizowaną w okolicy łopatkowej prawej. Na podstawie badania patomorfologicznego i badań obrazowych ustalono stopień zaawansowania jako T2aN0(sn)M0. W wykonanym wówczas profilu badań laboratoryjnych (włącznie z poziomem dehydrogenazy mleczanowej [LDH, *lactate dehydrogenase*]) nie stwierdzano istotnych klinicznie odchyleń.

W październiku 2014 roku w badaniu fizykalnym wykryto u pacjentki powiększony węzeł chłonny okolicy pachowej prawej, który następnie potwierdzono badaniem ultrasonograficznym. W wykonanym badaniu tomokomputerowym (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy nie stwierdzono cech rozsiewu choroby. Chorą zakwalifikowano do limfadenektomii pachowej. Badaniem histopatologicznym usuniętych tkanek potwierdzono przerzut czerniaka do jednego z 15 resekowanych węzłów chłonnych. Ponadto zaobserwowano ognisko czerniaka mogące odpowiadać przerzutowi *in transit*. W wyciętym materiale tkankowym potwierdzono obecność mutacji *BRAF V600*. Decyzją konsylium lekarskiego chorą poddano radioterapii do dawki 50 Gy w 25 frakcjach.

Chora po zakończonym leczeniu była obserwowana w poradni onkologicznej w miejscu zamieszkania. W trakcie wizyt kontrolnych obserwowano narastanie stężenia LDH do wartości dwukrotnie przewyższających normę lokalnego laboratorium. W listopadzie 2016 roku chora trafiła na oddział neurologii z powodu napadu padaczkowego. W badaniu rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia stwierdzono pojedynczy przerzut do mózgowia — w okolicach płata skroniowego prawego. Przeprowadzono metastazektomię, a następnie radioterapię na mózgowie do dawki 30 Gy w 15 frakcjach. W kolejnym z wykonywanych badań obrazowych (badanie TK klatki piersiowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej) stwierdzono liczne zmiany przerzutowe do płuc i wątroby. Po 6 tygodniach od leczenia przerzutu do mózgowia w wykonanym badaniu MRI tej okolicy nie stwierdzono cech budzących niepokój onkologiczny. Chorą zakwalifikowano do terapii pierwszej linii paliatywnej inhibitorem BRAF (dabrafenib).

W chwili rozpoczęcia terapii LDH było trzykrotnie wyższe od normy. Ocena skuteczności terapii wykonano po 10 tygodniach; stwierdzono wówczas w badaniu TK

klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stabilizację choroby. W trakcie tego okresu chora zgłaszała dolegliwości bólowe w rzucie wątroby, jej stan ogólny był dość dobry, a stopień sprawności (PS, *performance status*) według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wyniósł 1. W wywiadzie nie stwierdzono jakichkolwiek obciążań internistycznych. W badaniu przedmiotowym nie zauważono innych odchyłań poza powiększeniem wątroby, a parametry biochemiczne i morfologiczne krwi były prawidłowe z wyjątkiem stężenia LDH, które nadal trzykrotnie przewyższało normę.

W styczniu 2017 roku zgodnie z programem lekowym NFZ do terapii dołączono inhibitor MEK. Tolerancja leczenia była dobra. W ramach badań kontrolnych wykonywano okresowo badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz oceniano stężenie LDH. Ilość i wielkość zmian wtórnych w płucach i wątrobie się zmniejszała, a stężenie LDH stopniowo się obniżało. Terapię u chorej stosuje się do dzisiaj.

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym w lipcu 2018 roku, wykazano tylko dwie zmiany ogniskowe w wątrobie — o wymiarach do 23 × 17 mm, a LDH obniżyło się do wartości referencyjnych. Chora w trakcie terapii od 2017 roku wykonywała pracę zawodową, mimo że skarżyła się na naprzemienne biegunki i zaparcia. W trakcie terapii stwierdzono także poprawę ogólnej sprawności (ECOG = 0) oraz jakości życia mierzonej formularzem EORTC-C30.

Dyskusja

W ciągu ostatnich 10 lat leczenie rozsianego czerniaka zmieniło się diametralnie dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych substancji czynnych ukierunkowanych na mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) oraz immunoterapii. Dominującym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MAPK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF, przy czym mutacje somatyczne w genie BRAF obserwuje się w 50–60% czerniaków skóry, a najczęstszą z nich (75%) jest mutacja kodonu V600E [3, 4]. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem w pierwszej linii u chorych z mutacją BRAF V600 wykazały odpowiedź na leczenie u 48% leczonych inhibitorem BRAF wobec 5% otrzymujących dakarbazynę, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych [5]. W 2012 roku potwierdzono skuteczność terapeutyczną innego inhibitora BRAF — dabrafenibu (charakteryzującego się skutecznością porównywalną ze skutecznością wemurafenibu, ale innym profilem toksyczności — m.in. istotnie mniejszym ryzykiem występowania raków płaskonabłonkowych) [6].

Mimo że u dużej grupy chorych dochodzi w trakcie terapii do pojawiania się oporności na leczenie, to w badaniach II i III fazy wykazano medianę przeżyć całkowitych u chorych na uogólnione czerniaki BRAF dodatnie w zakresie 13–16 miesięcy, co znaczenie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie chorych [5–7]. Ponieważ jednak inhibitory BRAF u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją BRAF powodują szybką odpowiedź oraz kontrolę nowotworu u większości chorych, w zamyśle lekarza prowadzącego były pierwszą opcją terapeutyczną dla opisanej chorej w związku ze znaczną dynamiką choroby. W tym wypadku nie potwierdziły się jednak dane z badań klinicznych o ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi w badaniach to ok. 6–7 mies.; opisana chora jest leczona od 23 mies.) [7].

Nadal jednak aktualne pozostaje stwierdzenie, że chorzy z przewidywalnym krótkim przeżyciem, z dużą masą guza, przerzutami w krytycznych lokalizacjach lub wywołujących uciążliwe objawy prawdopodobnie nie odniosą korzyści z leczenia przeciwciałami anty-CTLA-4 lub anty-PD-1/PD-L1 z powodu długiego czasu, jaki jest konieczny do osiągnięcia wymiernych efektów klinicznych. W tym przypadku skuteczniejsze będzie leczenie inhibitorami BRAF, które szybciej i częściej wywołują odpowiedź na leczenie [7–9].

Później wykazano, że kombinacja inhibitorów BRAF i MEK zwiększa odsetek przeżycia całkowitego w porównaniu z samodzielnym leczeniem inhibitorem BRAF [9]. Zaktualizowane wyniki badania wskazują, że mediana przeżycia chorych leczonych połączeniem dabrafenibu i trametynibu wynosi 25,1 miesiąca, a 51% leczonych osiąga dwuletnie przeżycie [10, 11].

Kilkanaście miesięcy po tym, jak badaniu III fazy potwierdzono skuteczność inhibitora MEK (trametynibu) w leczeniu chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF, również w Polsce pojawiła się możliwość terapii kombinowanej anty-BRAF i anty-MEK u chorych leczonych w ramach programu lekowego NFZ. Opisana chora jest beneficjentem tej modyfikacji programu lekowego. Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu, co jak dotąd stanowiło miejsce niedostępne dla terapii systemowej przerzutowych czerniaków. U leczonej pacjentki do dziś nie obserwuje się nowych zmian w mózgowiu. Dodatkową otwartą kwestią pozostaje ocena możliwości kolejnych metastazektomii, która u niektórych chorych może wydłużyć przeżycie [12, 13].

Pozytywnym aspektem zastosowania terapii anty-BRAF i anty-MEK w pierwszej linii pozostaje możliwość zastosowania terapii immunologicznej w przypadku potencjalnej progresji choroby. Najważniejszym osiągnięciem prowadzonej terapii jest niewątpliwie

przeżycie leczonej chorej. Ona sama z kolei najbardziej docenia możliwość pracy zawodowej w trakcie prowadzonej terapii.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Bray F., Pisan P., Parkin D.M. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IACR Press, Lyon 2004.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarnowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2006.
3. Ascierto P.A., Kirkwood J.M., Grob J.J. i wsp. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 85.
4. Ilieva K.M., Correa I., Josephs D.H. i wsp. Effects of BRAF mutations and BRAF inhibition on immune responses to melanoma. *Mol. Cancer Ther.* 2014; 13: 2769–2783.
5. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
6. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365.
7. Spagnolo F., Ghiorzo P., Orgiano L. i wsp. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies. *Onco. Targets Ther.* 2015; 8: 157–168.
8. Bhatia S., Tykodi S.S., Lee S.M. i wsp. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Oncology* 2015; 29: 126–135.
9. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1877–1888.
10. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Overall survival in COMBI-d, a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with dabrafenib and placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 33: abstract 102.
11. Ascierto P.A., Marincola F.M., Atkins M.B. What's new in melanoma? Combination! *J. Transl. Med.* 2015; 13: 213.
12. Leung A.M., Hari D.M., Morton D.L. Surgery for distant melanoma metastasis. *The Cancer Journal* 2012; 18: 176–184.
13. Ollila D.W., Hsueh E.C., Stern S.L., Morton D.L. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J. Surg. Oncol.* 1999; 71: 209–213.